

Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава

Туровская Е.Ф.^{1,2}, Алексеева Л.И.¹, Филатова Е.Г.²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

²ГБОУ ВПО «Первый государственный медицинский университет им И.М. Сеченова», Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
²I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

²8, build. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991

Контакты: Екатерина Федоровна Туровская; katetur@yandex.ru

Contact: Ekaterina Turovskaya; katetur@yandex.ru

Поступила 14.02.14

Основным симптомом остеоартроза (ОА) является боль. Механизмы хронической боли при ОА до конца не изучены.

Цель работы — изучить ключевые механизмы хронической боли у пациентов с ОА коленных суставов.

Материал и методы. Обследовано 80 женщин в возрасте 45–65 лет с хронической болью при ОА коленного сустава. Проводились клинические ревматологическое и неврологическое исследования, скрининг нейропатической боли (опросники PainDETECT и DN4), учитывались продолжительность и интенсивность боли, выполнялся тест WOMAC и производилась оценка аффективных нарушений (анкета HADS). Определялась степень деструктивных изменений коленных суставов по данным рентгенографии и ультразвукового исследования.

Результаты. По опроснику DN4 25 (30%) больных набрали 4 балла и более, т. е. имели признаки нейропатической боли, и 55 (70%) не имели нейропатического компонента боли (<4 баллов). При неврологическом обследовании поражения соматосенсорной системы в обеих группах выявлено не было. Однако при исследовании болевой чувствительности в 60% случаев отмечалась гипералгезия. Для пациентов, имеющих признаки нейропатической боли, более характерно наличие вторичной гипералгезии, распространяющейся далеко от области пораженного сустава.

Заключение. 30% больных ОА испытывали боль разного уровня, в основе которой лежат два механизма: ноцицептивный и нейропатический. В то же время отсутствие поражения соматосенсорной системы не позволяет расценить имеющуюся у этих пациентов боль как нейропатическую и указывает на ее дисфункциональный характер. Наличие признаков нейропатической боли и гипералгезии вторичного характера может быть клиническим признаком центральной сенситизации. В связи с этим рациональная терапия хронической боли при ОА помимо НПВП должна также включать препараты центрального действия, используемые для лечения нейропатической боли.

Ключевые слова: остеоартроз; хроническая боль; нейропатическая боль; центральная сенситизация.

Для ссылки: Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ. Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):526–529.

MECHANISMS OF CHRONIC PAIN AT OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

Turovskaya E.F.^{1,2}, Alekseeva L.I.¹, Filatova E.G.²

The main symptom of osteoarthritis (OA) is pain. Mechanisms of chronic pain in OA have not been fully investigated yet.

Objective: to study key mechanisms of chronic pain in patients with knee OA.

Subjects and methods. Authors examined 80 women aged 45–65 years, with chronic pain due to OA of the knee. Clinical rheumatologic and neurologic examinations, screening for neuropathic pain (PainDETECT and DN4 questionnaires), estimation of duration and intensity of pain, WOMAC assessment and evaluation of affective disorders (HADS questionnaire) were performed. X-ray and ultrasonography were used to assess destructive changes of the knee.

Results. According to DN4 questionnaire, 25 (30%) patients scored 4 and more, i. e. had signs of neuropathic pain, whereas 55 (70%) did not (scored less than 4). Although neurologic examination did not reveal lesions of somatosensory system in neither of groups, assessment of the pain sensitivity showed hyperalgesia in 60% of cases. Patients with signs of neuropathic pain typically have secondary hyperalgesia propagating far from the damaged joint.

Conclusion. 30% of patients with osteoarthritis have pain of different intensity determined by nociceptive and neuropathic mechanisms. At the same time the absence of lesions of somatosensory system does not let us to consider the pain neuropathic and indicates that it has dysfunctional nature. Signs of neuropathic pain associated with secondary hyperalgesia may be a clinical symptom of central sensitization. Due to this fact, reasonable therapy of osteoarthritis-associated chronic pain should include, besides NSAIDs, central acting drugs for neuropathic pain treatment.

Key words: osteoarthritis; chronic pain; neuropathic pain; central sensitization.

Reference: Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Mechanisms of chronic pain at osteoarthritis of the knee. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):526–529.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-526-529>

Основным клиническим проявлением остеоартроза (ОА) является боль. Она приводит к недостаточности и ограничению социальной активности больных. Стоит также заметить, что наиболее распространенной причиной хронической боли является именно ОА (34%), опережающий по частоте такие нозологические формы, как вертеброгенная патология (15%), последствия травм и операций

(15%), артриты (8%) и головная боль (7%) [1].

Боль при ОА многокомпонентна, ее источниками являются кость, периартикулярные ткани, синовия и мышцы, а в последнее время активно обсуждается роль центральной (ЦНС) и периферической нервной системы. Таким образом, боль при ОА представляет собой значимую медицинскую проблему, что связано с большой распространенностью за-

болевания (около 13% популяции), разнообразием причин боли, пожилым возрастом больных [2]. При изучении связанной с ОА хронической боли был отмечен ряд диссоциаций. Во-первых, при ОА отсутствует корреляция между рентгенологической стадией и клиническими проявлениями заболевания. До 40% людей, имеющих характерные для ОА рентгенологические изменения, не испытывают боли [3]. Отмечается несоответствие между выраженностью патологического процесса в пораженном суставе и интенсивностью боли. Также боль может сохраняться длительное время после заживления. У значительного числа больных ОА (44%), которым проводилось эндопротезирование коленного сустава, постоянная боль, возникающая после операции, сохраняется >3 мес, что превышает время, необходимое для нормального заживления [4]. Традиционный взгляд на причины возникновения боли при ОА не может объяснить присутствие таких клинических проявлений, как вторичная гипералгезия и изменение поверхностной чувствительности в областях, расположенных вне сустава [5]. В связи с этим возникло предположение о том, что хроническая боль при ОА в ряде случаев может быть ассоциирована скорее с центральной сенситизацией, нежели с периферическим воспалением и повреждением [6]. Это послужило основанием более углубленного изучения механизмов хронической боли у больных ОА. По современным представлениям, в формировании хронической боли при ОА участвуют два патогенетических механизма: ноцицептивный и дисфункциональный. Ноцицептивная боль, возникающая при ОА при повреждении и/или воспалении тканей в результате активации ноцицепторов и имеющая защитную функцию, хорошо изучена. Лишь недавно появились немногочисленные исследования, посвященные изучению роли дисфункциональной боли при ОА. Она характеризуется отсутствием неврологического дефицита

и не связана с тканевыми нарушениями. Ее возникновение может быть обусловлено различными нейробиологическими нарушениями в ЦНС.

Целью исследования было изучение возможных механизмов хронической боли у пациентов с ОА коленных суставов.

Материал и методы

Включено 80 женщин в возрасте от 45 до 65 лет с ОА коленных суставов, длительностью боли ≥ 3 мес, что соответствовало критерию хронической боли. Все пациенты прошли обследование в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой.

Для выявления неврогенного компонента боли пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование с применением нейропатических опросников боли DN4 и PainDETECT. Дополнительно производилась оценка уровня тревоги и депрессии при помощи анкеты HADS для уточнения влияния аффективных нарушений на степень выраженности боли, определялось состояние антиноцицептивной системы за счет измерения порогов боли на давлении, как в области пораженного сустава, так и в интактной зоне, и исследования феномена взвинчивания (wind-up). Для определения ноцицептивного компонента оценивались воспалительные и деструктивные изменения коленных суставов по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и рентгенографии. Исследовались функциональная активность пациентов по индексу WOMAC и качество жизни – при помощи опросника EQ-5D.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы SPSS 16.0.

Результаты

Средний возраст больных составил 59 ± 5 лет, средняя длительность заболевания – $9 \pm 6,5$ года, все пациенты имели повышенную массу тела (индекс массы тела – ИМТ ≥ 34 кг/м²), в основном больные имели II–III стадии ОА по Келлгрону–Лоуренсу, а средняя интенсивность боли составляла 5 ± 2 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; табл. 1).

На основании нейропатического опросника DN4 у 25 (30%) пациентов был выявлен нейропатический компонент боли. В 55 (70%) случаях он отсутствовал.

Обе группы больных не различались по возрасту, продолжительности ОА и ИМТ.

У больных с DN4 ≥ 4 была более интенсивная боль по ВАШ ($6,1 \pm 2,2$ мм), чем у пациентов, не имевших нейропатического компонента, у которых интенсивность боли составила $4,7 \pm 1,9$ мм ($p=0,007$). Более выраженные нарушения функции сустава по WOMAC тоже отмечались у пациентов с DN4 ≥ 4 . Среднее значение индекса WOMAC у них составило 1186 ± 409 мм, а при DN4 < 4 индекс WOMAC равнялся 955 ± 435 мм ($p=0,028$). Наличие признаков нейропатической боли коррелировало с более высоким уровнем тревоги ($10 \pm 3,2$), который у пациентов с DN4 < 4 не превышал $8,2 \pm 4$ ($p=0,038$). При DN4 ≥ 4 отмечалась тенденция к более низкому уровню качества жизни по EQ5D, чем при DN4 < 4, но эти различия недостоверны (табл. 2).

В группе DN4 ≥ 4 у 12,5% пациентов была I стадия, у 56,2% – II и у 31,2% – III стадия ОА коленных суставов по Келлгрону–Лоуренсу, в то время как при DN4 < 4 III стадия ОА встречалась достоверно реже (16,2%; $p=0,038$) и у большинства пациентов (83,8%) была II стадия болезни. При УЗИ увеличение количества жидкости в коленных

Таблица 1 Клиническая характеристика больных ОА коленных суставов

Параметры	Значение (n=80)
Возраст, годы M \pm δ	59 \pm 5
Длительность заболевания, мес, M \pm δ	110 \pm 78
ИМТ, кг/м ² , M \pm δ	34 \pm 7
Рентгенологическая стадия по Келлгрону–Лоуренсу, %:	
I	3,7
II	75,9
III	18,5
IV	1,9
Интенсивность боли по ВАШ, мм, M \pm δ	5 \pm 2

Таблица 2 Сравнительная характеристика больных DN4+ и DN4-, M \pm δ

Параметры	DN4 ≥ 4 (n=55)	DN4<4 (n=25)	p
Возраст, годы	58 \pm 4,7	59 \pm 5,5	0,339
ИМТ, кг/м ²	32,83 \pm 6,6	33,67 \pm 6,7	0,627
Интенсивность боли по ВАШ, мм	6,1 \pm 2,2	4,7 \pm 1,9	0,007
WOMAC, мм	1186 \pm 409	955 \pm 435	0,028
EQ5D	0,35 \pm 0,27	0,46 \pm 0,25	0,068
PainDETECT, баллы	17,8 \pm 5,3	11,7 \pm 6,3	0,000
Тревога (HADS), баллы	10 \pm 3,2	8,2 \pm 4	0,038

суставах (61,9%), остеофиты (88,9%) и теносиновит (84,1%) в обеих группах выявлялись одинаково часто. Однако у пациентов с DN4<4 достоверно чаще отмечалось утолщение синовиальной оболочки (72,1%; $p=0,038$) – свидетельство активного воспалительного процесса. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие признаков нейропатической боли у пациентов с ОА коленного сустава может зависеть от выраженности структурных изменений по данным рентгенографии. УЗИ коленных суставов продемонстрировало значение синовита для пациентов с DN4<4, что может указывать на ведущую роль ноцицептивного компонента боли у данной категории больных.

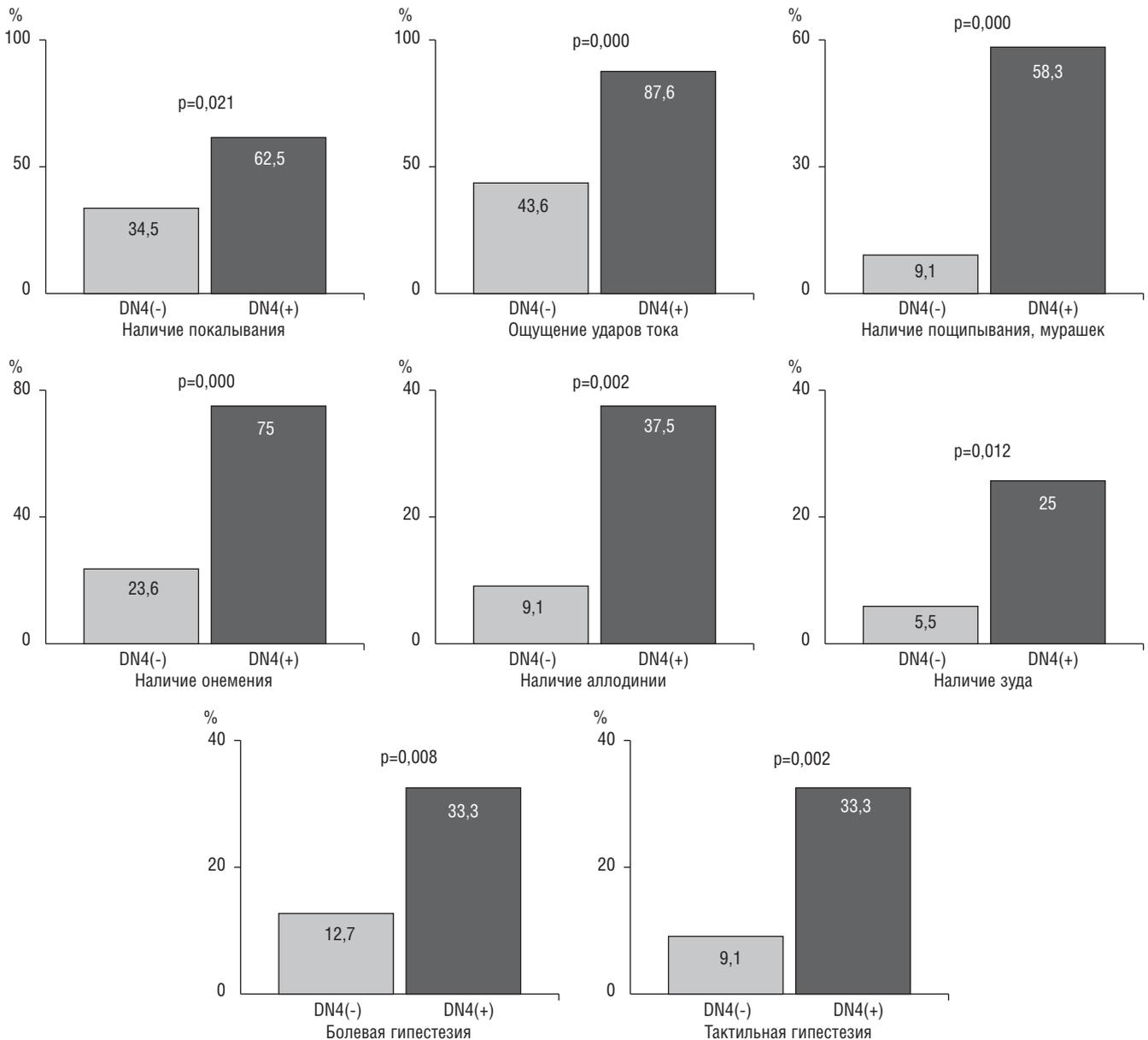
При DN4≥4 такие ощущения, как «пощипывание» и «ползание мурашек», «электрического тока», наличие зуда в области испытываемой боли, усиление боли при проведении кисточкой (аллодиния), встречались достоверно чаще, чем при DN4<4 (см. рисунок).

Неврологическое обследование не выявило поражения соматосенсорной нервной системы в обеих группах.

Однако при исследовании чувствительной сферы в 60% случаев была обнаружена гипералгезия (повышенная чувствительность к болевому раздражителю). При наличии нейропатического компонента она встречалась несколько чаще, однако эти различия недостоверны ($p=0,055$). Гипералгезию подразделяли на первичную, которая локализовалась в области пораженного сустава, и вторичную – с наличием повышенной чувствительности в отдаленных от пораженного сустава областях: голени, а в ряде случаев и в бедре. У пациентов, имеющих признаки нейропатической боли, вторичная гипералгезия, которая может быть признаком центральной сенситизации, встречалась несколько чаще, чем при DN4<4 (табл. 3), однако эти различия недостоверны ($p=0,068$).

Обсуждение

Полученные нами данные позволяют предположить, что хроническая боль при ОА коленного сустава – это результат комплексного взаимодействия различных



Клинические характеристики боли при DN4≥4

Таблица 3 Чувствительные нарушения, %

Нарушение чувствительности	DN4 \geq 4	DN4 $<$ 4	p
Наличие гипералгезии:	76,2	51,3	0,055
первичная	4,8	10,3	0,444
вторичная	71,4	47,7	0,068
первичная+вторичная	33,3	17,9	0,179
Аллодиния	25,0	18,9	0,539

патогенетических механизмов. Больные ОА могут испытывать боль разного характера, в основе которой лежат два механизма: ноцицептивный и дисфункциональный. У 30% исследуемых выявляются признаки нейропатической боли по опроснику DN4. Для нейропатической боли характерно наличие жжения, покалывания, зуда, ощущения прохождения электрического тока, тепла или холода, а также онемения, пощипывания и чувствительности к холоду, теплу, прикосновению и давлению. На основании указанных описательных характеристик боли разработаны специальные опросники, которые позволяют обнаружить нейропатический компонент боли. Однако для клинической диагностики нейропатической боли обязательно наличие поражения соматосенсорной нервной системы, выявляемого при клиническом и инструментальном исследовании. У наших больных такие нарушения не обнаружены. Наши результаты показывают, что при ОА коленных суставов имеет место дисфункциональная боль, связанная с перестройками болевой/противоболевой системы на нейробиохимическом уровне, которые приводят к появлению признаков нейропатической боли. Наличие последних по DN4 коррелировало с интенсивностью боли по ВАШ, индексом WOMAC, значительно – с уровнем тревоги.

Полученные данные УЗИ коленных суставов и рентгенодиагностики у пациентов с ОА показали взаимосвязь между структурными изменениями сустава и преобладанием определенного компонента боли.

Наличие нейропатической боли сопровождается более частыми ощущениями покалывания, пощипывания, «ударов тока», чувства онемения, зуда.

При физикальном обследовании в группе с DN4 \geq 4 были выявлены провоцируемые нейропатические ощущения: гиперпатия (повышенная чувствительность к легкому прикосновению, давлению): гипералгезия (сниженный болевой порог) или аллодиния (появление боли в ответ на неболевой раздражитель).

Наличие признаков нейропатической боли и гипералгезии вторичного характера, распространяющейся

за область пораженного сустава, может быть проявлением центральной сенситизации и свидетельствовать о важной роли нейропластических изменений в ЦНС, участвующих в патогенезе хронической боли при ОА. До настоящего времени роль центральной сенситизации в поддержании болевого синдрома при ОА учитывалась мало. Тем не менее этот механизм является одним из ведущих в формировании хронической боли. Недавно было доказано, что локальная и распространенная сенситизация коррелирует с интенсивностью продолжающейся боли [7]. Также предполагают, что изменения в ЦНС, ассоциированные с хронической болью, могут поддерживать периферическое воспаление, в связи с чем следует уделять внимание основным этапам формирования центральной сенситизации [8].

Наличие нейропатического компонента может отчасти объяснить субоптимальный контроль боли на фоне применения обезболивающих и противовоспалительных препаратов при ОА.

По-видимому, рациональная терапия ОА, помимо НПВП, должна также включать препараты центрального действия – антидепрессанты и антиконвульсанты.

Дальнейшее расширение и углубление представлений о природе хронической боли и тонких механизмах ее развития, вероятно, может способствовать повышению эффективности терапии ОА.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 356, утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования

Настоящее исследование было представлено в виде устного доклада на VIII Съезде ревматологов 15 мая 2013 г. (Москва).

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов и постерного доклада на Конференции EULAR 15 июня 2013 г. (Мадрид).

ЛИТЕРАТУРА

- Breivik H, Collet B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>. Epub 2005 Aug 10.
- Чичасова НВ. Проблема боли при остеоартрозе. Лечащий врач. 2007;(2):50–6. [Chichasova NV. Pain problem at osteoarthritis. *Lechashchii vrach*. 2007;(2):50–6. (In Russ.)]
- Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2157–65. DOI: 10.1093/rheumatology/ker283. Epub 2011 Sep 27.
- Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566–72. DOI: 10.1016/j.pain.2010.11.023. Epub 2011 Jan 15.
- Lim AY, Doherty M. What of guidelines for osteoarthritis? *Int J Rheum Dis*. 2011;14(2):136–44. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x.
- Altman RD, Abramson S, Caplan AI, et al. Management of Osteoarthritis. *Knee Pain: The State of the Science*. Clinical Monograph. Littleton, CO: Medical Education resources; 2006.
- Im HJ, Kim JS, Li X, Kotwal N. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):2995–3005. DOI: 10.1002/art.27608.
- Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2178>.